

は必要ない。

8. 第Ⅶ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の疾患であり、世界各国で約 300 症例が報告されている。東洋人は白人の約半分の第Ⅶ因子活性および抗原量しか持たない¹⁶⁾。第Ⅶ因子はプレカリクレインおよび高分子量キニノゲンとともに接触因子に分類される。肝実質細胞により産生され、血液が異物面と接触すると最初に活性化される接触因子であるが、*in vivo* における止血には必要とされない。このため、第Ⅶ因子欠乏症は凝固時間の延長は認めるが、通常は出血症状を呈することはなく、凝固スクリーニング検査で発見されることが多い疾患である。

第Ⅶ因子は、内的凝固因子の開始段階で機能するため、存在しない場合には APTT が著明に延長するが、臨床的な出血の原因にはならず、大手術を行う場合でも欠乏症に対する治療は必要ない。APTT の著明な延長と臨床症状の乖離の要因として、第Ⅶ因子を介さない他の内因系凝固の側副路の存在の仮説が考えられている。接触因子は凝固のみならず線溶にも大きく関与するため、第Ⅶ因子欠乏症では線溶低下より血栓症になりやすいとの報告もある¹⁷⁾。第Ⅶ因子の血中半減期は 50 ～ 70 時間である。

9. 第Ⅹ因子欠乏症

第Ⅹ因子欠乏症は、終生出血傾向の続く常染色体劣性遺伝疾患である。頻度は約 200 万人に 1 人と推定されており、すでに世界で 200 例以上の報告がみられおり、現在までに 60 種類以上の遺伝子変異が報告されている¹⁸⁾。第Ⅹ因子は、フィブリンの架橋ならびにフィブリン塊の安定化に必須である。第Ⅹ因子欠乏症では、凝血塊が機械的に不安定となり、線溶系に対する感受性が高いため出血傾向を生じる。斑状出血、血腫、外傷後出血の遷延がしばしば認められる。新生児では臍出血や 4 週間を超える臍帯脱落遅延が生じる。他の凝固因子欠乏症に比較して脳出血の生じる頻度が高い。習慣性流産や創傷治癒不良も生じる。第Ⅹ因子欠乏症で観察される出血症状はフィブリン塊の不安定化により二次的に発症するため、典型的には、外傷後翌日になってから皮下出血や血腫が出現するなど、軽度の外傷後に一度は止血されても再出血して遷延するなどの特徴がある。

第Ⅹ因子欠乏症患者では、通常の凝固機能スクリーニング検査 (PT, APTT) は正常であるので、診断には血中第Ⅹ因子活性や抗原量の測定が必要である。第Ⅹ因子の半減期は 5 ～ 13 日である。第Ⅹ因子の止血レベルは 2 ～ 3 % とされる。治療には第Ⅹ因子製剤 (人血漿由来乾燥血液凝固第Ⅹ因子：フィプロガミン® P) の輸注が行われる。重篤な出血症状の既往のある

Ⅲ. 治療

患者の場合、出血予防を目的として3～4週間ごとに第Ⅲ因子を補充することが試みられている。妊娠中はほとんどすべての凝固因子は増加するが、第Ⅲ因子サブユニットAのみは減少する。胎盤の子宮への接着と第Ⅲ因子の間には密接な関連があり、第Ⅲ因子はフィブリノゲンとともに、妊娠の維持には必須の物質で、これらの先天性欠乏症ではすべて流産してしまうため、補充療法が必要である。流産徴候は妊娠5～6週で現れるので、この頃より第Ⅲ因子濃縮製剤(フィプロガミン®P; 1バイアル中240倍以上、1倍は健常人血漿1mLに相当する第Ⅲ因子活性)を1～2V/週の割合で毎週輸注し、妊娠を維持する。分娩時に4Vを輸注し、その後正常経膈分娩を行い成功した例が報告されている⁵⁾。妊娠中や産褥期止血に必要な第Ⅲ因子活性は10%以上、分娩時や手術時は30%以上を目安に輸注する。なお、妊娠中は投与された第Ⅲ因子の半減期は1/3に短縮することも考慮する必要がある¹⁹⁾。

(長江 千愛, 瀧 正志)

◀ 文 献 ▶

- 1) 厚生労働省編：血液製剤の使用にあたって第3版-輸血療法の実施に関する指針(改定版)・血液製剤の使用指針(改定版)。じほう社、東京、2005
- 2) 瀧 正志, 稲垣 稔, 富田幸治ほか：先天性無フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲンの血小板凝集能, 血管内皮下組織への粘着能, 血栓形成能におよぼす影響。血液と脈管 13: 194-197, 1982
- 3) 瀧 正志, 伊藤浩信, 榊井志保ほか：重篤な卵巣出血に対してフィブリノゲンの補充療法が奏効した先天性無フィブリノゲン血症。日小血会誌 6: 144-147, 1992
- 4) 廣田雅子, 石川伸介, 藤原祝子ほか：日常検査で遭遇する低フィブリノゲン血症の原因推定とヘテロ型フィブリノゲン異常症・欠損症の凝固スクリーニング検査結果の検討。臨床病理 55: 989-995, 2007
- 5) 小林隆夫：先天性血液凝固因子異常。血液フロンティア 12: 47-52, 2004
- 6) Cronin C, Fitzpatrick D, Temperley I: Multiple pulmonary emboli in a patient with afibrinogenemia. Acta Haematol 79: 53-54, 1988
- 7) Calenda E, Borg JY, Peillon C: Perioperative management of a patient with congenital hypofibrinogenemia. Anesthesiology 71: 622-623, 1989
- 8) De Vries A, Rosenberg T, Kochwa S, et al: Precipitating antifibrinogen antibody appearing after fibrinogen infusions in a patient with congenital afibrinogenemia. Am J Med 30: 486-494, 1961
- 9) Kitajima T, Urabe K, Ogata H, et al: Perioperative management of a patient with congenital afibrinogenemia. J Anesth 4: 366-369, 1990
- 10) Zimmermann R, Ehlers G, Ehlers W, et al: Congenital factor VII deficiency: A report of four new cases. Blut 38: 119-125, 1979
- 11) Seligsohn V, Kasper CK, Osterud B, et al: Activated factor VII: presence in factor IX concentrates and persistence in the circulation after infusion. Blood 53: 828-837, 1979
- 12) 花房秀次, 大山和成, 渡辺 智ほか：先天性第Ⅶ因子欠乏症患者に対する遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤(注射用ノボセブ®)の有効性と安全性。日本血栓止血誌 17: 695-705, 2006
- 13) Mariani G, Testa MG, Di Paolantonio T, et al: Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. Vox Sang 77: 131-136, 1999
- 14) Ragni MV, Sinha D, Saeman F, et al: Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activ-

1. 血友病の止血治療 1) 補充療法 (iv) 類縁疾患

- ity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood* 65 : 719-724, 1985
- 15) Seligsohn U : factor XI deficiency. *Thromb Haemost* 70 : 68-71, 1993
 - 16) Gordon EM, Donaldson VH, Saito H, et al : Reduced titers of Hageman factor (factor XII) in Orientals. *Ann Intern Med* 95 : 697-700, 1981
 - 17) 遠藤安行, 間宮繁夫, 三浦亮ほか : 血栓症を主訴とした先天性第XII因子欠乏症. *内科* 66 : 983-985, 1990
 - 18) 大瀧学, 稲葉浩, 篠澤圭子ほか : 第XII因子遺伝子の Large deletion を病因とする先天性第XII因子欠損症の解析. *臨床病理* 56 : 187-194, 2008
 - 19) 山下美和, 小林隆夫, 朝比奈俊彦ほか : 先天性XII因子欠損症患者の妊娠分娩管理. *日産婦新生児血会誌* 5 : 45-47, 1995

Ⅲ. 治療

1. 血友病の止血治療

3) 補助的治療

はじめに

出血早期に適切な補充療法を行い止血管理を行うことが最重要であるが、補充療法と同時に適切な補助的治療や指導を行うことも必要である。適切な補助的治療を出血直後より行うことで、止血をより確実にし、痛みの軽減や再出血の予防も可能となる。

1. トラネキサム酸の併用

トラネキサム酸(トランサミン®)はプラスミノゲンがプラスミンに活性化するのを阻害し、凝血塊の安定性を増強する抗線溶剤である。血友病やその他の凝固異常症の補助的治療として、有用である¹⁾。

1 口腔内出血や鼻出血、消化管出血

口腔内出血や鼻出血、消化管出血などの粘膜出血の際にトラネキサム酸を投与すると、止血効果をより確実にし、再出血を防止することが知られている。このため凝固因子製剤との併用や単独投与も勧められる。

●具体的な投与方法

口腔粘膜出血などに対して、成人では通常1日3～4gを分割して連日投与する。一方、小児では25 mg/kg/回を1日3回まで、連日投与とする^{1,2)}。抜歯などの予定手術時には前日から投与を開始し、手術直前に凝固因子製剤も併用する。静注する場合は、1回10 mg/kgを1日2～3回投与する²⁾。

口腔内出血に際しては、5%液・10 mLで1日4回の含嗽も勧められている¹⁾。小児用の顆粒製剤やシロップ製剤もある。

トラネキサム酸は腎より排泄されるため、腎障害のある場合は投与量を減量して調節する必要がある。

2 関節内出血，筋肉内出血とトラネキサム酸

関節内出血や筋肉内出血に際し，トラネキサム酸を凝固因子製剤と併用することに関しては，凝固因子製剤の効果を増強することも期待されるが，効果や安全性を含め評価が定まっていない。

3 血尿時，胸部外科手術時は禁忌

血友病で血尿のある場合にトラネキサム酸を投与することは，凝血塊による尿管・腎盂での閉塞を起こす可能性があるため禁忌である。また不溶性の血腫を形成する可能性があるため，胸部外科手術の際の投与も禁忌とされている¹⁾。

4 インヒビター用製剤とトラネキサム酸

遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤（ノボセブン[®]）にトラネキサム酸を併用すると止血効果を増強するため，有用であると考えられている¹⁾。一方，ファイバ[®]などの活性型プロトロンビン複合体製剤に併用することに関しては，血栓塞栓症の危険性を高めるとして慎重な意見が多い¹⁾。

2. 出血時の基本的なケア (RICE)

出血後，可能な限り早期に補充療法を行うのが原則であるが，それと同時に出血部位への補助的なケアも指導し，症状を軽減し再出血の予防を図ることも重要である。このため，両親や年長の患児，成人患者には RICE (rest 安静・ice 冷却・compression 圧迫・elevation 挙上) という基本原則を普段から指導し，家庭でも常に実践できるようにしておくべきである(図1)³⁾。

1 出血部位の安静 (図 1A)

出血後，あるいは出血の可能性を感じた場合，まず局所を安静にする。さらに凝固因子製剤を投与した後も，止血をより確実なものとし再出血を予防するために安静を継続するよう指導する。しかし年齢や出血部位，出血の程度によって，安静を維持することは困難な場合も多い。このため，単に安静を指示するだけでなく，そのための具体的な指導やケアも行う³⁾。特に最近ではシーネ（副子）やギプスの素材も著しく進歩しており，整形外科医と緊密に連携し，出血の程度や年齢に応じてこれらを有効活用することも重要である。

Ⅲ. 治療

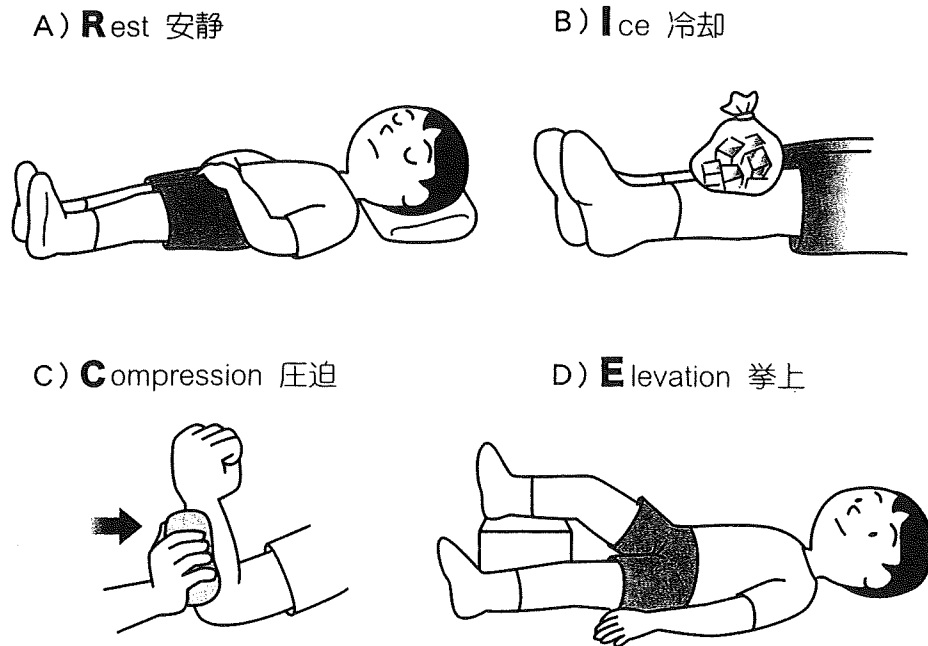


図1 出血時の基本はRICE

(白幡 聡 監：ほくにもわかるヘモフィリア 小児血友病患者. メディカルレビュー社, 大阪, 2004 [非売品] バイエル薬品株式会社制作より引用改変)

出血後, 補充療法と平行してこれらの基本的対処法を速やかに実践する。

(1) 乳児～幼児の安静保持

関節内出血や筋肉内出血の後, 局所の安静を保持させることは難しく, 再出血も起こりやすい。このため養護者の協力を得て, だっこ・おんぶ・車椅子の利用などで出血部位の安静が保てるよう工夫する。さらに乳幼児の下肢の出血では, シーネやギプスを作製し, 出血した直後の関節や筋肉を痛みのない肢位に固定して短期間保護することも考慮する。

a) シーネの活用法

乳幼児の下肢関節内出血や下肢筋肉内出血などで安静が保てない場合, シーネを当て強制的に局所の安静を図ることも必要なことがある。

最近では局所への当たりの柔らかい素材のシーネや, 個々の関節の曲がりに合わせて調整可能なプラスチック材のシーネがあり, 従来の板状のシーネに比べ汎用性が高い(図2)。

しかしシーネの当たる部位に皮下出血が起こることもあり, 作製にあたっては習熟した整形外科医の協力が重要である。また家族に包帯の巻き方や取り扱いを指導し, 家庭でも着脱できるようにしておくことも大切である。腫脹や痛みが軽減すれば, 生活に合わせて早期にシーネを一時的にはずすなど, 家庭でも着脱が可能である。

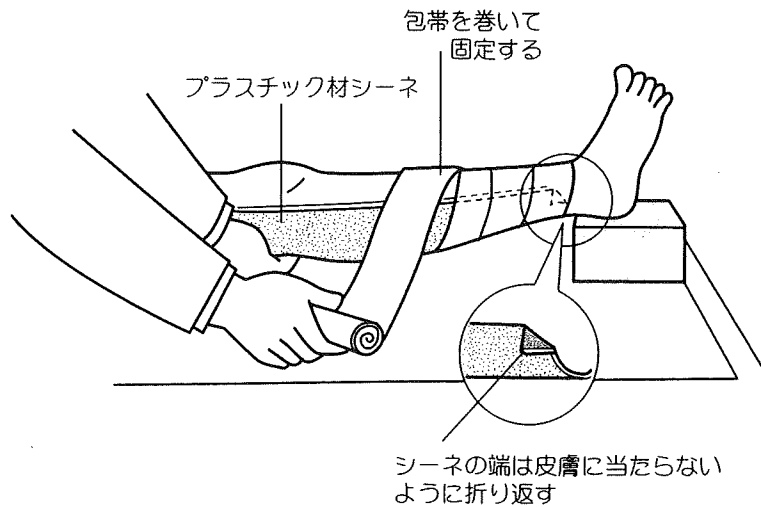


図2 プラスチック材シーネによる固定

シーネは患側の足に合わせて作製し、包帯で固定する。またシーネの端は内側の軟素材を折り返すなどして、皮下出血を起こさないように特に注意する必要がある。

b) ギプスの活用法

ギプスには従来の石膏材のものとプラスチック材を使ったものがある。最近のプラスチック材によるギプス固定は簡便で、軽く、特に有用性が高い。乳幼児の下肢関節・筋肉内出血直後で安静を保つのが困難な場合、このギプス固定により確実に安静を維持することができる。

また1～2日装着した後にギプスを半分に切り着脱可能なギプスシャーレを作製し、包帯で固定しリハビリ開始時に併用して使用することも有効である。ギプスシャーレもリハビリなどの時にははずし、家庭でも生活時間に合わせて装着や取りはずしが可能である。さらに、一度作製したシーネやギプスシャーレは家庭で保存し、出血時に再使用することもできる。

通常、シーネやギプスでの連続的な固定は1～2日にとどめ、痛みがなくなれば早期のリハビリテーションへの移行が薦められている³⁾。乳幼児でも痛みがなくなれば、無理をしない程度で早期からリハビリを開始する。

(2) 幼児～年長児の安静保持

5歳前後からは、本人に十分に説明することにより、ある程度安静を守ることができる。このため安静の必要性を、児本人に繰り返し丁寧に説明することが大切となる。安静が守られれば、シーネやギプスによる固定の適応は少なくなる。一方、車椅子や松葉杖、三角巾なども活用した関節や筋肉の安静保持が重要となってくる。

急性期の症状が改善すれば安静やシーネ固定は1～2日にとどめ、早期より等尺性運動を中

Ⅲ. 治療

心としたリハビリテーションに移行する³⁾。

(3) 成人の安静保持

成人の場合、安静を守ることが小児に比較すると容易である。しかし急性期には車椅子や松葉杖、三角巾の使用が必要な場合もある。また、成人では仕事などのため、実際には安静が守れていないことも少なくない。安静を指示する場合、個々の生活スタイルや仕事、家庭状況も考慮し、現実的な指導を心がける必要がある。

(4) インヒビター陽性の場合の安静保持

インヒビター陽性の場合、再出血が起こりやすい。このため、インヒビター陽性の時は出血後の安静はより確実に、かつ長めに行う必要のあることが多い。特に乳幼児では出血後の安静が重要で、シーネやギプスを使った安静確保の必要性があることが多い。

いずれにしても、年齢やインヒビターの程度、関節症の有無などで、再出血の危険性については個人差が大きい。個々の状況に合わせ、家族や患者本人と話し合い、出血後の安静指導を行っていく必要がある。

2 出血部位の冷却 (図 1B)

出血した部位を冷やすことにより血管の収縮を促し、止血をより効果的にする。また熱を吸収し、痛みを軽減する効果も期待できる。

具体的には氷嚢などをタオルに包み、出血した関節などに当てる。出血後すぐに使用してよい。しかし、長時間連続で皮膚を冷やすことは避けるなど、皮膚の保護にも配慮する。最初は氷嚢などを約 20 分当て、腫脹・疼痛がなくなるまで 4～6 時間おきに繰り返すことが勧められている¹⁾。冷湿布を患部に使用することも勧められる。

3 出血部位の圧迫、挙上 (図 1C, D)

出血後、凝固因子製剤の投与とともに出血局所を適切に圧迫することも重要である。関節出血では、圧迫包帯やサポータの使用も有効である。また鼻出血では座位とし、清潔なガーゼや脱脂綿を鼻腔に詰め、外から指で 5～10 分間圧迫するよう指導する。関節内出血などでは、出血した関節部位を高く挙上し、安静にすることも大切である。

3. 急性期の関節穿刺・吸引

急性の関節内大量出血に際し、関節穿刺による吸引(関節から血液を除去すること)が行われ

ることもある。早期に血液を除去することで、痛みの軽減や関節症の進行を減らせる可能性がある⁴⁾。

関節穿刺は出血が起きた初期（通常 12 時間以内）に行うことが望ましい。さらに、関節穿刺に習熟した医師と血友病管理に慣れた医師との連携が必要である。いずれにしても関節内大量出血に至らぬように、早期に凝固因子製剤を投与できるよう指導しておくことが、まず最優先されるべきである。

●具体的な方法⁴⁾

関節穿刺施行前の凝固因子レベルが 30～50%以上を維持するように製剤の投与を行っておく^{1, 2)}。穿刺は習熟した医師が行い、局所の十分な消毒後、16G 以上の大口径注射針を使用して血液を吸引する。関節穿刺後約 1 時間、その関節は絶対安静を保つ。

また関節穿刺後、前記の凝固因子レベルを 48 時間から 72 時間維持できるようにする¹⁾。このような補充療法や十分な管理ができない場合、関節穿刺は安易に行わないほうがよい¹⁾。

4. 痛みのケア

関節内出血や筋肉内出血の後に出血部位の痛みが続き、時には痛みで眠れないこともある。このため出血後の痛みの管理も重要である。しかし、多くの鎮痛薬には血小板凝集阻害作用や胃腸障害など様々な副作用が知られている。このため出血後の疼痛管理は、これらの副作用にも留意して慎重に行う必要がある。

1 早期の補充療法

痛みのケアにあたっては、早期凝固因子製剤投与の重要性を患者や家族に繰り返し伝えていくことが必要である。出血早期に止血を行うことで、出血後の激しい痛みを回避できる場合が多い。普段から、早期補充・早期止血を実践する必要がある。

2 出血部位の冷却・安静

出血部位の冷却や安静、良肢位での関節固定なども出血後の痛みを和らげるうえで重要である。このため、出血の状況によってはシーネや三角巾、松葉杖なども利用する。氷嚢での冷却、冷湿布も急性期の痛みを和らげる目的で行われている。

3 薬剤による疼痛ケア

通常使われている鎮痛剤には非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs：non-steroidal anti-inflammatory drugs）と、NSAIDs ではないが鎮痛・解熱作用のあるアセトアミノフェンなどが

Ⅲ. 治療

ある。それぞれ副作用や効果などに差があり、血友病の疼痛ケアに際しては、十分な配慮が必要である。

(1) 鎮痛剤

a) アセトアミノフェン

アニリン系鎮痛・解熱剤であるアセトアミノフェンは血小板凝集抑制がほとんどなく、安全性が高い。このため、血友病の痛みのケアに際しては第一選択となっている。しかし鎮痛効果が比較的弱い。

b) 非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

NSAIDsの主な作用機序はシクロオキシゲナーゼ (COX : cyclooxygenase) 活性を阻害することで、鎮痛・解熱・抗炎症作用を発揮する。

COXにはCOX-1とCOX-2の2種類あり、COX-1が血小板機能や消化管粘膜保護作用などに関連している。従来のNSAIDsはCOX-1とCOX-2の選択制がなく、血友病に使用する場合COX-1阻害による血小板凝集抑制作用が問題となっていた。最近、COX-2に選択制の高いCOX-2選択的阻害剤が開発され、血友病患者でも安全に使用できるようになることが期待されている⁵⁾。

b)- 1 : アスピリン

アスピリンによる血小板凝集阻害作用は不可逆的で、血小板寿命(8~11日)がつきるまで続く。このため、血友病患者の疼痛管理としてアスピリンは禁忌とされている。しかし、商品名からはアスピリンとわからない製剤もあるので薬剤の成分にも留意し、誤って服用しないように注意する必要がある。

b)- 2 : アスピリン以外のNSAIDs

表1にCOX選択制によるNSAIDsの分類を示した。ジクロフェナク(ボルタレン[®])やメフェナム酸(ポンタール[®])などCOX-2選択性の高い阻害剤のほうが、血小板凝集阻害を起こしにくいことが期待される。しかし血友病に対する効果や安全性のデータは少なく、データや経験の集積が必要である。

最近、COX-2選択的阻害剤であるコキシブ系薬剤(セレコックス[®])やオキシカム系薬剤(モービック[®])などが相次いで開発され、血友病患者へも比較的安全に使用できることが期待されている¹⁾。しかし、長期連用した場合に心筋梗塞などの血栓症増加の報告があり⁵⁾、注意が必要である。

b)- 3 : NSAIDs含有経皮用剤

NSAIDsを主成分とした様々な軟膏やクリーム、テープ、パップ製剤は局所に限定的に使用されるため、内服に比べて副作用の発現が少ない。そのため出血部位の痛みが強い場合などには、ピロキシカムやジクロフェナク、インドメタシンなどの経皮用剤(軟膏やクリーム、テープ、パップ製剤)を短期間使用しても差し支えないと思われる。

表1 NSAIDsのCOX選択制による分類(文献5より改変作成)

NSAIDs(非ステロイド系消炎鎮痛剤)	
COX-2	エトドラク* ¹ , メロキシカム* ² , セレコキシブ* ³ , ロフェコキシブ
↑ 選択性 ↓	ジクロフェナクNa, メフェナム酸, ザルトプロフェン, ロキソプロフェンNa, スリンダク, ナブメトン, シフルニサル, ピロキシカム, イブプロフェン, ナプロキセン, フェノプロフェン, アスピリン, トルメチン, インドメタシン, フルルピプロフェン,
	COX-1

ヒトCOX(シクロオキシゲナーゼ)を用いた複数の論文を参考に作成

*¹エトドラクとしてはハイベン®, オステラック®, *²メロキシカムとしてはモービック®, *³セレコキシブとしてはセレコックス®などのCOX-2選択的阻害剤がわが国で市販されている

これらのCOX-2選択的阻害剤は血小板凝集抑制作用が少なく, 血友病患者への活用が期待されるが, 今後も安全性に関しては注意が必要である。

(2) 麻薬および類似薬

通常の鎮痛剤でコントロールできない激しい痛みに対して, ペンタゾシン(ソセゴン®)などの非麻薬系鎮痛剤の静脈注射は有効である。しかし筋肉内注射は禁忌である。

一方, 麻薬製剤は連用による薬物依存の危険が高いため, 原則的には使用しない。しかし通常の鎮痛剤でコントロールできない強い痛みが続く場合, リン酸ジヒドロコデイン®などを短期間, 限定的に使用せざるを得ない場合もある。しかし使用にあたっては効果と副作用に配慮し, 薬物依存が起きないように慎重に投与する¹⁾。

(岡 敏明)

◀ 文 献 ▶

- 1) 世界血友病連盟(長尾大 訳): 血友病医療のガイドライン. 日本赤十字社, 東京, 2005(日本赤十字社で出版した日本語版は <http://www.pfc.jrc.or.jp> で閲覧可能)
- 2) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会血友病ガイドライン作製小委員会: インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. 日本血栓止血誌 19: 510-519, 2008
- 3) 竹谷英之, 梶原真清恵: 血友病性関節症とリハビリテーション. 小児内科 37: 1262-1266, 2005
- 4) 清水豊信: 血友病の治療. ヘモフィリア治療の最前線, 血友病の診断と治療(吉岡章 監), 医科学出版社, 東京, 2002, p40-45
- 5) 川合眞一: 非ステロイド抗炎症薬, 鎮痛・解熱薬, 総合感冒薬. 今日の治療薬(水島裕 編), 南江堂, 東京, 2008, p262-293

Ⅲ. 治療

2. 定期補充療法

はじめに

血友病の止血管理の原則は、顕在化した出血の止血を目的とした補充療法（血友病Aでは第Ⅷ因子、血友病Bでは第Ⅸ因子）と一般的に考えられてきた。これを欧米では on demand therapy あるいは episodic therapy と呼び、出血時止血治療のことである。すなわち、出血が顕在化した後に対応する治療法である。しかしながら、この止血法では重症患者（凝固第Ⅷあるいは第Ⅸ因子活性が1%未満）の多くは、反復する関節内出血の結果としての血友病性関節症を発症する。血友病の止血管理に対する新たな治療法、すなわち主として重症患者の出血、特に関節内出血を阻止すべく非出血時に、欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法が北欧では重症血友病の標準的治療法となっている。この治療法を欧米では prophylaxis と呼ぶ。血友病の中等症・軽症は、重症と比べ数%程度の凝固因子活性の相違しかないが、出血頻度、関節障害発生頻度が明らかに少ない。そこで関節障害の阻止を目的に重症型を軽症化する方法として試みられた方法である¹⁾。わが国では定期補充療法（regular replacement therapy）と呼称する²⁾。先天性代謝異常症や免疫不全症候群では定期的に酵素や免疫グロブリンを補充するが、予防治療とはいわず単に補充療法という。血友病は凝固因子の遺伝性の欠乏症であり、不足した凝固因子を定期的に補充することは本質的な治療法と考えられるからである。また、現時点ではわが国の保険診療に予防治療がなじまないことも理由の一つである。

最近欧米で行われている前方視的ランダム化比較試験の中間報告により、定期補充療法の有効性に新たなエビデンスが付加され、いよいよ血友病に対する補充療法は新たな時代に突入した。ここでは、定期補充療法について、定義、方法、歴史、最近の動向、わが国の現状、残された課題などについて概説したい。

表1 改訂された定期補充療法の定義（文献3より引用改変）

定期補充療法	定義
一次定期補充療法	a) 開始年齢による定義 2歳未満および顕在化した関節内出血の発症前に開始し、成人になるまで長期間、定期的に補充療法を行う治療法。 b) 初回の関節内出血による定義 年齢にかかわらず関節損傷発症以前に開始し、上記と同様長期間行う方法。暫定的には、過去1回以下の関節内出血（0か1回）の時点で開始する。
二次定期補充療法	一次定期補充療法の基準を満たさないが、成人になるまで長期間、定期的に補充療法を行う治療法。

注1) 一次、二次ともアドヒアランスは少なくとも1年間52週のうち46週以上を満たすこと。

注2) 短期間の定期的な補充療法は定期補充療法の範疇に入れない。

1. 定義

定期補充療法とは非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法をさすが、その開始時期により2つに分類する。関節障害の発症前から開始する治療法を一次定期補充療法（primary regular replacement therapy；primary prophylaxis）、関節障害発症後に開始する治療法を二次定期補充療法（secondary regular replacement therapy；secondary prophylaxis）と呼ぶ。

欧州小児科血友病治療ネットワークの2003年に改訂された定期補充療法の定義を表1³⁾に示す。一次定期補充療法を年齢と初回関節内出血の面から2つに分けている。年齢による定義では、2歳未満および臨床的に明らかな関節内出血が生じる前に定期補充療法（1年間で最低46週間行う）を開始し、成人になるまで長期間行う治療法である。初回出血による定義では、年齢にかかわらず関節損傷の発症以前に開始し、上記と同様に定期的に成人になるまで長期間行う方法である。関節損傷発症の時期が特定できないため、過去に1回より多く関節内出血をきたしたことがない時点（関節内出血回数は0あるいは1回）と暫定的な定義がされている。二次定期補充療法は、一次定期補充療法の基準を満たさないが、成人になるまで長期間定期的に行う方法と定義された。手術後のリハビリテーション時や慢性滑膜炎の治療として行う短期間の定期的な補充療法は、定期補充療法には含めない。

2. 方法

雛型であるスウェーデンの方法⁴⁾は、血友病Aには25～40単位/kg体重を週に3回あるいは1日おき、血友病Bには同量を週に2回あるいは2日おきの投与を行う。オランダの方法⁵⁾

Ⅲ. 治療

表2 主な定期補充療法の方法

方式	内容
スウェーデン方式	トランプ値を1%以上に保つことを目標に血友病Aには25～40単位/kg体重を週に3回(あるいは1日おき), 血友病Bには同量を週に2回(あるいは2日おき)の投与。
オランダ方式	トランプ値を加味せず, 用量は出血パターンに基づき調整される。血友病Aには15～25単位/kg体重を週に2あるいは3回, 血友病Bには30～50単位/kg体重を週に1あるいは2回の投与。
カナダ方式	週1回の注射から開始し, 開始後に個々の患者の出血エピソードに基づき用量を変化させ, 回数を増加させていく dose-escalation 方式*。
日本方式**	基本的にはスウェーデン方式。ただし, 開始のアドヒアランスを向上させるため, 注射練習のための週に1回以内の定期補充を認めており, また, 血友病Aに対しては40～50単位/kg体重を週に2回のプロトコールも選択可能。

*具体的な dose-escalation の方法は本文参照, **日本小児血液学会で行われている定期補充療法研究のプロトコール²⁾

は出血パターンに基づき用量を調整する。血友病Aには15～25単位/kg体重を週に2あるいは3回, 血友病Bには30～50単位/kg体重を週に1あるいは2回の投与を行う。

最近研究として開始されたカナダの方法⁶⁾は, 週1回の注射から開始し, 開始後に個々の患者の出血頻度を基に回数を変化させていく方式である。次のステップに進む基準は, 3カ月間に同一関節に3回以上の出血, 3カ月間に4回以上の軟部組織あるいは関節内出血, あるいは同一関節に5回以上の出血である。すなわち, 血友病Aにおいて最初はStep 1であるが, 50単位/kg体重を週に1回の定期補充療法を行う。この基準を満たすようになると30単位/kg体重を週に2回のStep 2へ, そしてさらにその基準を満たすようになると最終ステップである25単位/kg体重を週に3回のStep 3へと進む。わが国の乳幼児に対する定期補充療法臨床研究のプロトコール²⁾は, スウェーデンの方法を基本とし, 一部カナダと同様のステップアップ方式を認めている。すなわち本治療法の導入開始を目的とした, 注射練習等の直前数カ月以内における週1回以下の定期補充療法は可能であり, また血管確保の問題などがある場合は血友病Aに対し40～50単位/kg体重を週に2回のプロトコールも選択可能となっている。主な方法を表2にまとめた。

3. 歴史

最初の報告は1942年に米国で行われたもの⁷⁾であるが, この報告を含め初期の報告は対象患者数が少数で, 観察期間も数カ月と短期間のものである。スウェーデンのNilssonらは, 重症血友病A, 重症血友病Bの定期補充療法の研究成果をそれぞれ1970年, 1976年に報告^{8, 9)}した。

輸注量は10～20単位/kg体重と少なく、注射間隔が時々長くなる症例も含まれ、また開始時期にすでに関節障害のある小児患者も含まれていた。関節障害の進行遅延効果が認められ、同年齢の中等症患者の関節スコアと変わらない成績が示された。定期補充療法の開始時期を関節障害発症前の低年齢から開始すれば、さらに関節障害の進展阻止/遅延がもたらされるのではないかと推論され、これが一次定期補充療法の基礎となった。

輸注量および輸注間隔に関する報告のうち Schimpf ら¹⁰⁾の研究を紹介する。重症血友病A患者に対して、第Ⅷ因子製剤を36単位/kg体重を週に1回、18単位/kg体重を週に2回、12単位/kg体重を週に3回のグループに分け、定期補充療法をそれぞれ2カ月ずつ行い出血回数、欠勤回数を比較した。本治療前の2カ月の出血回数は35回であった。週に1回、2回、3回の定期補充療法のレジメンによる出血回数は、それぞれ21回、14回、0回となり、輸注量全体としては同一でも、輸注回数を分割したレジメンが出血防止に効果的であることが示された。

出血回数だけでなく、長期間にわたる定期補充療法の包括的な調査成績⁴⁾を示したのは前述の Nilsson らである。1973～1978年生まれの患者群(グループⅠ:定期補充療法開始年齢は1.5～4.5歳、平均2.6歳)、1979～1984年生まれの患者群(グループⅡ:定期補充開始年齢は1～2歳、平均1.3歳)および1985～1988年生まれの患者群(グループⅢ:定期補充開始年齢は1～1.5歳、平均1.2歳)の、3群の重症血友病患者に対する定期補充療法の結果である。各々の群の1990～1995年の年間関節内出血回数、年間使用製剤量、投与前第Ⅷ(Ⅸ)因子活性、年間欠席/欠勤日数が比較された。また、1990年と1995年に整形外科的関節スコア、関節X写真スコア(Pettersson score)が比較された。グループⅠの年間関節内出血回数は0～19.8回(平均2.2回)であり、整形外科的関節スコア、関節X線写真スコアともに、1990年時点より1995年時点で軽度の悪化がみられた。一方、グループⅡ、Ⅲの年間関節内出血回数はそれぞれ0～0.4回(平均0.1回)、0～0.8回(平均0.4回)とともに年間1回未満で、整形外科的関節スコア、関節X線写真スコアはともに0点が維持された。そして、年間欠席/欠勤日数は、グループⅠでは平均0.9日(0.6～7日)であり、グループⅡ、Ⅲではともに0日であった。グループⅠとグループⅡ、Ⅲに差異はあるが、いずれのグループにおいても関節障害の進展阻止/遅延効果が観察された。さらに、治療開始時期が早期のグループⅡ、Ⅲにおいてはほぼ完璧に関節障害発症を阻止する結果であった。

1990年代には欧米各国から続々と定期補充療法の有効性を示す報告がなされた。定期補充療法に関するこれらの結果は観察的研究であるにもかかわらず、1994年全米血友病財団の医療および科学諮問委員会は、一次定期補充療法を重症型血友病の小児に対する最も適した治療法であると推奨した¹¹⁾。世界保健機関(WHO)および世界血友病連盟も本治療法を承認した¹²⁾。筆者らの施設においても1990年代の終わりから重症血友病患者を対象に積極的に一次定期補充療法を取り入れている。症例数、観察期間に限られたものであるが、自験例においても確かな

Ⅲ. 治療

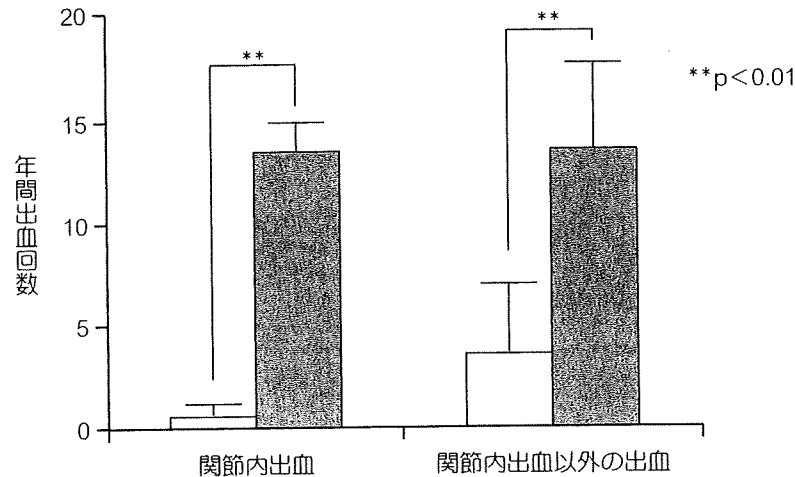


図1 自験例における一次定期補充療法と出血時補充療法の年間出血回数の比較¹³⁾
白色スクエアは一次定期補充療法群, 灰色スクエアは出血時補充療法群。一次定期補充療法を行った患者は, 出血時補充療法を行った患者に比較して, 関節内出血, 関節内出血以外の出血ともに有意に年間出血回数が低いことが示された。

手ごたえを感じている(図1)¹³⁾。しかし, 定期補充療法に関するこれらの報告は後方視的な観察的研究であるため, その有効性と安全性に関してエビデンスとして不十分とみなされていた¹⁴⁾。

4. 前方視的ランダム化比較試験の中間報告

最近, 待望の一次定期補充療法に関する前方視的ランダム化比較試験の中間成績が発表された。その一つは米国の血友病センター15施設が参加した Joint outcome study と呼ばれる研究¹⁵⁾である。研究は, ランダム化オープン試験で行われた。対象患者は足, 膝, 肘関節それぞれにつき, 2回以上出血歴のない6カ月から30カ月齢の重症血友病Aで, 一次定期補充療法群(P群)と強化された出血時補充療法群(E群)の2群に無作為に分け, ①観察期間終了時の6歳時点での指標関節(足, 膝, 肘)の状態をMRI(磁気共鳴画像)およびX線による画像解析および関節機能, ②関節内出血および他の出血の回数, 輸注回数, 第Ⅷ因子製剤の使用量, ③副作用, コンプライアンスなど, を評価項目として比較検討された。

P群は25単位/kg体重の遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤を隔日投与し, E群は出血直後に40単位/kg体重を投与, 24, 72時間後にそれぞれ20単位/kg体重を投与する。症状が消失しない場合は, 最大4週間まで20単位/kg体重の隔日追加投与が許される。観察期間終了時の6歳の時点での指標関節のMRI所見がすべて正常であった割合は, P群, E群それぞれ93%, 55%

であり ($p = 0.002$)、一次定期補充療法を行うことにより関節障害発症のリスクが83%低減することを示すものであった。X線所見でも同様の傾向であり、MRI との一致率は97%であった。また、年齢別の関節内出血およびその他の出血回数の比較では、P群では観察期間中のどの年齢においても関節内出血がほとんど認められなかった。一方、E群においては、1歳時では関節内出血は少ないが、2歳以降は加齢とともに関節内出血の回数が増加し、P群と有意な差異が認められた。関節のMRIスコアと関節内出血の回数とは弱い相関が認められた。しかしE群で、関節内出血が自覚されないにもかかわらずMRIスコアの高値例が18%程度認められたことは興味深い成績である。これは、関節内出血が顕在化していなくとも、微小出血あるいは subclinical bleeds (不顕性出血) が関節障害に関与する可能性を示唆する成績と彼らは考察した。また、P群ではこの現象はみられなかった。短い観察期間で症例数も限られたため統計学的な有意差はなかったが、頭蓋内出血や消化管出血などの重篤な出血がE群では33例中3例にみられたが、P群では1例もみられなかったことは注目に値するものと考えられる。

もう一つはカナダで行われた研究報告¹⁶⁾である。インヒビターのない第Ⅷ因子活性2%以下の血友病Aを対象とし、前述「2.方法」の項で示したように出血頻度により用量・用法をステップアップし、関節症を防ぐ試験である。約40%の患者が週に1あるいは2回の定期補充でコントロールされたと報告された。これらの前方視的ランダム化比較試験の中間報告により、一次定期補充療法の有効性に新たなエビデンスが付加された。

5. 受益と危険性

定期補充療法は、関節障害の進行阻止あるいは遅延効果のみならず、出血頻度の減少に関連する欠席/欠勤日数の減少効果も認められる。また、これらの結果として学校生活の充実がもたらされ、成人となった場合により社会への貢献がもたらされる可能性が期待される。しかし、定期補充療法による頻回の注射は決して危険性が皆無とは言い切れない。遺伝子組換え型の凝固因子製剤、十分なウイルス不活化対策が行われている血漿由来の凝固因子製剤の安全性はきわめて高く、現時点で問題の発生はみられていないが、引き続き新たな病原体に対する監視・警戒が必要なことはいうまでもない。第Ⅷあるいは第Ⅸ因子に対する同種抗体であるインヒビターの発生について、定期補充療法との関連について相反する意見があるが、最近ではむしろ一次定期補充療法はインヒビターが発生しにくい要因の一つとして考えられている¹⁷⁾。

6. わが国の現状

わが国の定期補充療法の実施率は、2006年に行われた全国調査によると血友病A、Bそれぞれ

Ⅲ. 治療

れ34%, 22%であった¹⁸⁾。両病型とも重症>中等症>軽症の順であった。年齢別の実施率をみると、2歳未満と20歳以上の年齢層では低く、2歳から20歳ではおよそ血友病Aで約1/2、血友病Bで約1/3であった。すなわち、小児の血友病に対して二次定期補充療法は普及しているが、一次定期補充療法の割合は未だ少ないことが判明した。

7. 残された課題

定期補充療法（特に一次定期補充療法）に関して今後解決すべき主なものは、開始時期、対象患者、用量用法、評価方法、対費用効果、インヒビター発生の問題を含めた副反応などである。また、患者の心身の発達に与える影響や親子関係などについても検討課題である。また医療経済的には、成人での投与量や中止時期についても重要な課題である。

在宅自己注射（家庭治療）による一次定期補充療法が患者および家族の生活の質（QOL: quality of life）を高めることは想像に難くないが、ここで最大の問題は血管確保である。血管確保が困難な最初の時期、病院が自宅から遠い場合、注射のために週に2～3回通院することは逆にQOLの低下につながるため、自宅近くの施設で行えるような体制を構築する必要がある。また、血管確保の困難な時期あるいは患者に対しては、中心静脈カテーテルの留置をもっと積極的に考慮してもよいと思われる。また、現在メーカー各社がしのぎを削って開発中である半減期の長い凝固因子製剤により、本治療法はもっと多くの患者に容易に導入することが可能と考えられる。一日も早い開発が待たれる。

おわりに

疾病治療の最終ゴールは治癒である。第Ⅲ-5章で記載されているが、遺伝子治療、肝ティッシュエンジニアリングなどの手法により治癒をめざす治療法の研究が精力的に行われている。しかし、まだ臨床応用までには克服すべき課題が残されている。ここで示した定期補充療法のうち一次定期補充療法は、適切に実施することにより治癒に匹敵するQOLをもたらす可能性のある治療法であることを明記したい。

（瀧 正志）

◀ 文 献 ▶

- 1) Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 232 : 25-32, 1992

- 2) 瀧 正志：血友病に対する定期補充療法. 日小血会誌 19 : 67-73, 2005
- 3) Berntorp E, Astermark J, Björkman S, et al : Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia : summary statement. Haemophilia 9 (Suppl 1) : 1-4, 2003
- 4) Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al : Haemophilia prophylaxis in young patients-a long-term follow up. J Intern Med 241 : 395-400, 1997
- 5) Fischer K, van den Berg M : Prophylaxis for severe haemophilia : clinical and economical issues. Haemophilia 9 : 376-381, 2003
- 6) Manco-Johnson MJ, Blanchette VS : North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia : background, rationale and design. Haemophilia 9 (suppl 1) : 44-48, 2003
- 7) Johnson JB : The management of hemophilia with lyophile human plasma intravenously injected. J Am Med Assoc 118 : 799-802, 1942
- 8) Nilsson IM, Blombäck M, Ahlberg A : Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. Proceedings of the 5th Congress of the World Federation of Hemophilia, Montreal 1968 ; Bibl Haematol 34 : 111-124, New York : Karger, 1970
- 9) Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A : Haemophilia prophylaxis in Sweden. Acta Paediatr Scand 65 : 129-135, 1976
- 10) Schimpf K, Fischer B, Rothmann P : Die ambulante Dauerbehandlung der Hämophilie A. Dtsch Med Wochenschr 101 : 141-148, 1976
- 11) Skolnick AA : Hemophilia Foundation recommends prophylactic use of clotting factors. JAMA 272 : 1153-1154, 1994
- 12) Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al : Modern treatment of haemophilia. Bull World Health Organ 73 : 691-701, 1995
- 13) Taki M, Ohi C, Yamashita A : Six years' experience of regular continuous prophylactic infusion of clotting factor concentrates in infants and young children with severe hemophilia A and B in Japan. XXth ISTH, PO235, 2005
- 14) Stobart K, Iorio A, Wu JK : Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev 18 : CD003429, 2005
- 15) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al : Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357 (6) : 535-544, 2007
- 16) Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al : Tailored prophylaxis in severe hemophilia A : interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost 4 : 1228-1236, 2006
- 17) Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H : Treatment-related risk factors of inhibitors development in previously untreated patients with hemophilia A : the CANAL cohort study. Blood 109 : 4648-4654, 2007
- 18) 瀧 正志, 立浪 忍, 三間屋 純一ほか : わが国の血友病の家庭療法および定期補充療法の実施状況について - 2006 年度血液凝固異常症全国調査より - . 臨床血液 48 : 1015, 2007

Ⅲ. 治療

3. 合併症の予防と治療

3) インヒビター保有患者の治療

(i) 止血治療

はじめに

インヒビターは、凝固因子製剤による補充療法の結果、製剤中の第Ⅷ因子や第Ⅸ因子に対して発生する抗第Ⅷ因子あるいは抗第Ⅸ因子同種抗体である。インヒビターが発生すると、第Ⅷ因子や第Ⅸ因子に結合して構造・機能異常をもたらし、さらに、抗原/抗体複合体形成によってクリアランスが亢進するために補充療法の止血効果が激減～消失する¹⁾。したがって、一般に、インヒビター保有症例の止血管理は、補充療法が無効なことが多く、インヒビター非保有例より困難な場合が多い。インヒビター保有患者の止血療法は、出血症状の重症度、インヒビターの力価と反応性、過去の治療効果などを基礎に選択される。

1. インヒビターのフェノタイプ

インヒビターの検出および力価測定はBethesda法²⁾に基づく。正常血漿1 mL中の第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子を50%失活させる抗体量を1 Bethesda Unit/mL(BU/mL)と定義する。通常、>0.6 BU/mLがインヒビター陽性と判断される。特に1 BU/mL前後の低力価のインヒビター測定はNijmegen変法が推奨されている³⁾。インヒビターの反応性により、製剤投与5～7日後に上昇する既往免疫反応(anamnestic response)が出現するタイプ、製剤投与後もインヒビターの変動が少ないタイプ、そして、インヒビターが一過性に出現して消失するタイプに分けることができる。

既往免疫反応とは、凝固因子製剤投与前のインヒビター力価が50%以上上昇した場合と定義されている。既往免疫反応のある症例で、凝固因子製剤の投与中止で再びインヒビター力価が低下する症例と高値を持続する症例とがある。国際血栓止血学会学術標準化委員会、第Ⅷ因子・第Ⅸ因子小委員会では、 ≥ 5 BU/mLのインヒビターが検出された症例をハイレスポンダー